

BEST AVAILABLE COPY

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

JC976 U.S. PTO
09/960747
09/24/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年10月 4日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-304380

出 願 人

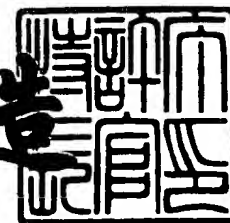
Applicant(s):

株式会社島津製作所

2001年 7月27日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

出証番号 出証特2001-3066430

【書類名】 特許願

【整理番号】 K1000595

【提出日】 平成12年10月 4日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 30/72

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社 島津製作所内

【氏名】 向畑 和男

【特許出願人】

【識別番号】 000001993

【氏名又は名称】 株式会社 島津製作所

【電話番号】 075-823-1111

【代理人】

【識別番号】 100097892

【弁理士】

【氏名又は名称】 西岡 義明

【電話番号】 075-823-1415

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005050

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 液体クロマトグラフ質量分析装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 液体クロマトグラフ部から供給される液体試料をイオン化室内で噴霧手段により霧化し、生成された霧状試料に高電圧を印加することにより、この試料をイオン化して質量分析部に導入する液体クロマトグラフ質量分析装置において、

前記イオン化室には窒素ガスと酸素ガスとの供給流路が接続され、イオン化室における窒素ガスと酸素ガスとの組成比を調整するための調整機構を備えたことを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

【請求項 2】

液体クロマトグラフ部から供給される液体試料をイオン化室内で噴霧手段により霧化し、生成された霧状試料に高電圧を印加することにより、この試料をイオン化して質量分析部に導入する液体クロマトグラフ質量分析装置において、前記噴霧手段は、液体試料供給流路とネブライズガス供給流路とが二重管となるように形成され、

ネブライズガス供給流路には窒素ガスと酸素ガスとの組成比を調整するための調整機構を備えたことを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、液体クロマトグラフ質量分析装置（以下 LC/MS という）に関し、さらに詳しくは LC/MS の液体クロマトグラフ部と質量分析部との間に配置され、液体クロマトグラフ部（LC 部）から供給される液体試料をイオン化して質量分析部（MS 部）に導入するための LC/MS インタフェースに関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に LC/MS は、試料を成分毎に分離して溶出する液体クロマトグラフ部（LC 部）と、LC 部から溶出してきた試料成分をイオン化室内でイオン化する L

C/MSインタフェース部と、LC/MSインタフェース部でイオン化された試料の検出を行う質量分析部（MS部）とから構成される。

このうち、LC/MSインタフェース部については液体試料をイオン化するためにさまざまなイオン化手法が考えられているが、最近は大気圧化学イオン化法（APCI）やエレクトロスプレーイオン化法（ESI）等の大気圧下で試料を噴霧することによりイオン化を行ういわゆる大気圧イオン化法が広く使用されている。

【0003】

図3は、大気圧イオン化法のひとつであるESI法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置（LC/MS）の一例を示す概略構成図である。

この装置には、LC/MSインタフェース部として機能するイオン化室11、イオン化室に隣接する第1中間室12、第1中間室に隣接する第2中間室13、第2中間室に隣接する質量分析室14がそれぞれ隔壁を介して連続的に設けられている。

【0004】

LC部にて成分分離された試料は、試料を供給するための流路155を介して供給される。また、ネブライズガス（窒素ガス）が窒素ボンベ158、窒素ガス流量計157、ネブライズガスを供給するための流路156を介して供給される。そして試料とネブライズガスとはスプレー15に導かれてイオン化室11内に噴霧するようにしてある。

なお、ネブライズガスとしては窒素ガスが最も一般的であるが、負イオンモード（負イオンの質量分析を行う場合）では、窒素ガスの代替として合成空気（酸素窒素の組成比を実際の空気と類似する値になるように人工的に生成したガス）又は100%酸素ガスが使用されることもある。これはイオン化に必要な高電圧を印加する場合に、酸素を用いることにより、放電破壊電圧を高く維持することが可能になるためである。

【0005】

イオン化室11の詳細構成を図4に示す。装置外壁面を形成するチャンバ35は、スプレー15を取り付ける壁面とシャッタ26を取り付ける壁面とが直角に

なるように形成してある。そしてイオン化室 1 1 と第 1 中間室 1 2 を仕切るための隔壁 3 6 には屈曲した脱溶媒管 1 9 が取り付けられ、図示しない温調機構が内蔵されたヒータブロック 2 0 が隔壁 3 6 に固定してある。このヒータブロック 2 0 により脱溶媒管 1 9 は加熱されるようにしてある。脱溶媒管 1 9 の入口 1 9 1 は、スプレー 1 5 からの試料噴霧方向に対して略直角方向に向けてあり、噴霧された巨大液滴試料がそのまま脱溶媒管 1 9 内に飛び込むのを防ぐようにしてある。また、脱溶媒管 1 9 の入口 1 9 1 の延長線上にシャッタ 2 6 が位置するようにしてあり、シャッタ 2 6 の先端に取り付けられたゴム 2 6 1 が図示しない駆動機構により伸縮運動を行うことで入口 1 9 1 が開閉されるようにしてある。そしてスプレー 1 5 の噴霧方向の前方にはドレイン 3 0 が形成されており、不要な噴霧試料はここから排出できるようにしてある。

【 0 0 0 6 】

図 5 はスプレー 1 5 の先端部分の拡大図である。スプレー 1 5 は二重管構造になっており、流路 1 5 5 を介して供給される試料は管 1 5 1 の内側 1 5 4 (内管) から噴出される。一方、流路 1 5 6 から供給されるネブライズガス (窒素) は管 1 5 1 とテーパ形状のノズル 1 5 2 との間隙 (外管 1 5 3) から噴射される。このようにすることにより噴出された液体試料はその周囲に噴射されるネブライズガスとの衝突作用により霧状態となって噴霧される。

【 0 0 0 7 】

E S I 法ではノズル 1 5 2 の先端に図示しない電圧源から数 K V の高電圧が印加されるように配線が接続されており、これによりイオン化が行われる。

A P C I 法ではノズルの前方に別途に針電極が設けられており、この針電極に高電圧を印加することで発生するコロナ放電により、キャリアガスイオンを化学反応させてイオン化が行われる。

【 0 0 0 8 】

イオン化室 1 1 と第 1 中間室 1 2 とは前述した脱溶媒管 1 9 を介して連通するようにしてある。脱溶媒管 1 9 はスプレー 1 5 により噴霧されたイオンや微細液滴が管内を通過するときに加熱作用や衝突作用により脱溶媒化、イオン化が促進される機能を有する。

【 0 0 0 9 】

再び図 3 を参考にしつつ、第 1 中間室 1 2 以降の各室の説明をする。第 1 中間室 1 2 内には第 1 イオンレンズ 2 1 と、図示しない油回転ポンプ (R P) で真空排気するための排気口 3 1 が設けられている。

第 1 中間室 1 2 と第 2 中間室 1 3 との間の隔壁には細孔 (オリフィス) を有するスキマー 2 2 が形成され、この細孔を介して両室間が連通するようにしてある。

第 2 真空室 1 3 内にはオクタポール 2 3、フォーカスレンズ 2 4 と、図示しないターボ分子ポンプ (T M P) で真空排気するための排気口 3 2 が設けられている。

第 2 中間室 1 3 と質量分析室 1 4 との間の隔壁には細孔を有する入口レンズ 2 5 が設けられ、この細孔を介して両室間が連通するようにしてある。

質量分析室 1 4 内には第 1 四重極 1 6、第 2 四重極 1 7、検出器 1 8 と、図示しないターボ分子ポンプ (T M P) で真空排気するための排気口 3 3 が設けられている。

イオンレンズ 2 1、オクタポール 2 3、フォーカスレンズ 2 4、入口レンズ 2 5 は、それぞれの真空状態下で、それぞれのイオン速度下のもとで通過するイオンを効率的に次段に送り出すための収束作用を有するものである。又、質量分析室 1 4 内にある二段構造の四重極 1 6、1 7 は単独の四重極よりも高性能の質量分離作用を有するものである。

【 0 0 1 0 】

このような装置において、イオン化室 1 1 で生成されたイオンは脱溶媒管 1 9、第 1 中間室 1 2、第 1 イオンレンズ 2 1、スキマー 2 2、第 2 中間室 1 3、オクタポール 2 3、フォーカスレンズ 2 4、入口レンズ 2 5 を順に経て質量分析室 1 4 に送られ、四重極 1 6、1 7 により不要イオンが排出され、検出器 1 8 に到達した特定イオンのみが検出される。

【 0 0 1 1 】

【発明が解決しようとする課題】

L C / M S で高感度測定を行うためには、主に以下のような方法がある。

先ず、第一に LC 部から供給される試料量をできるだけ多くすることによりイオン量を増加させて信号強度を高めることが考えられる。

第 2 に、イオン化室で生成されたイオンを、高真空状態に維持された最終段の検出器にできるだけ効率的に輸送することができるように上述したような種々の収束用レンズの位置調整あるいは印加電圧の最適化を行うことにより、できるだけ高感度の測定を行う。

【 0 0 1 2 】

従来の LC/MS での感度向上のための主な努力は、このようなものに限られていた。

もちろん、これらによる感度の向上を図ることも重要であるが、さらに感度向上に寄与する別の有効パラメータがあれば、それを調整することにより LC/MS のさらなる高感度測定が可能になる。

【 0 0 1 3 】

そこで、本発明は、LC/MS での感度向上に寄与する別のパラメータを探し出し、そのパラメータを利用することにより高感度測定が可能な LC/MS を提供することを目的とする。

また、本発明は新たなパラメータの調整を容易にできるようにした装置を提供できるようにすることを目的とする。

【 0 0 1 4 】

【課題を解決するための手段】

上記問題を解決するためになされた本発明の LC/MS は、LC 部から供給される液体試料をイオン化室内でスプレーにより霧化し、生成された霧状試料に高電圧を印加することにより、この試料をイオン化して質量分析部に導入する LC/MS において、前記イオン化室には窒素ガスと酸素ガスとの供給流路が接続され、イオン化室における窒素ガスと酸素ガスとの組成比を調整するための調整機構を備えたことを特徴とする。

【 0 0 1 5 】

本発明の LC/MS では、イオン化室内に窒素ガスと酸素ガスとを供給することができ、しかもその組成比を任意に調整することが可能である。

従来、大気圧イオン化法による LC/MS ではイオン化室にネブライズガスとして窒素ガスが供給されるのが一般的であり、場合によっては合成空気あるいは 100%酸素ガスが供給されることもあったが、いずれのガスを使用する場合であっても、ネブライズガスの組成比を積極的に調整可能にする必要性がなかったため、組成比を調整する機能を備えていなかった。それゆえポンペ等に充填されたネブライズガスをそのままの組成比で供給するのが一般的であった。

【0016】

しかしながら、分析感度を高めるためのパラメータを試行錯誤しながら考察していくうちに、イオン化に最適な雰囲気ガス条件（イオン化室のガス組成比条件）が存在し、又、試料ごとに最適条件が異なることが判明した。そのため、ネブライズガスの組成比を調整可能とすることにより、イオン化室内の雰囲気ガス条件を調整できるようにすることで、最適な雰囲気ガス条件下でのイオン化を行えるようにした。

【0017】

また、イオン化室の雰囲気ガス条件を調整するために、ネブライズガス供給流路以外に、直接イオン化室にガスを導入するための雰囲気ガス調整流路をイオン化室に設けるようにした。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施例を図を用いて説明する。図1は本発明の一実施例を示す LC/MS の構成図である。

図において、11はイオン化室、12は第1中間室、13は第2中間室、14は質量分析室、15はスプレー、16は第1四重極、17は第2四重極、18は検出器、19は脱溶媒管、20はヒータブロック、21はイオンレンズ、22はスキマー、23はオクタポール、24はフォーカスレンズ、25は入口レンズ、26はシャッタ、30はドレイン、31、32、33は排気口、155は試料を供給するための流路、156はネブライズガスを供給するための流路、157は窒素ガス流量計、158は窒素ガスポンペ、191は脱溶媒管の入口である。以上の構成は従来例として示した図3の装置と同様であるので、同符号を付すことに

より、説明を省略する。

【0019】

本発明のLC/MSでは、ネブライズガスを供給するための流路156に、さらに酸素ガス用流量計159を介して接続される酸素ガスポンベ160が流路接続されている。

窒素ガス用流量計157と酸素ガス用流量計159とはそれぞれ独立して制御できるようにしてあるので、これらを適当に調整することにより任意の組成比のガスをネブライズガスとしてイオン化室11に供給することが可能となっている。

【0020】

したがって測定者が分析を行おうとするとき、試料ごとに窒素ガス流量計157、および酸素ガス流量計159を調整し、検出器18によって検出される信号強度が最大になるようなガス組成比を見つけるようにすればよい。

【0021】

なお、窒素ガス用流量計157、酸素ガス用流量計159を自動制御するためLC/MS全体の制御用コントローラ(CPU)と結線することにより、CPUが検出器18からの信号を受けてイオン検出信号が最大となるようにこれら流量計の制御を行うようにして最適条件を決定することもできる。

【0022】

図2は本発明の他の一実施例を示すLC/MSの構成図である。この図のLC/MSは、図1に示した装置のイオン化室11に、ネブライズガス以外に直接、雰囲気ガスを供給することができる雰囲気ガス供給流路161を取り付けたものである。この雰囲気ガス供給流路161は、窒素ガス流量計162を介して窒素ガスポンベ164に接続される流路と酸素ガス流量計163を介して酸素ガスポンベ165に接続される流路とが合流するように接続されており、窒素ガス流量計162と酸素ガス流量計163との調整によりイオン化室11に供給される雰囲気ガス組成比が調整可能になっている。なお、ポンベ164とポンベ158、ポンベ165とポンベ160とを共用するように配管系統を工夫してもよい。又、窒素ガス流量計162と酸素ガス流量計163についてもLC/MS全体の制

御用コントローラ（CPU）と結線することにより、検出器18からの信号を受けてイオン検出信号が最大となるように流量計の制御を行うようにすることもできる。即ち、図2のLC/MSの場合は組成比は窒素ガス用流量計157、162、酸素ガス用流量計159、163の合計により決定されることになる。

【0023】

なお、上記のLC/MSはガス源として窒素ガスと酸素ガスのポンベを用いたが、これに限らず、合成空気ポンベと酸素ガスポンベ、合成空気と窒素ガスポンベのような組み合わせであってもよい。

【0024】

【実施例】

以下、本発明の実験例を示す。図6はイオン化室のガス組成比の影響を調べるために図2のLC/MSを用い、ネブライザガスおよび雰囲気ガスを流量条件を変更したときの検出感度の変化を示す図である。

【0025】

共通分析条件は以下のとおりである。

イオン化モード：APCI法、負イオン化

SIM イオン：m/z 227

針電極：-3KV

サンプル：ビスフェノールA (Bisphenol A)

移動相：水：メタノール（65：35）

使用カラム：ODS 2.1mm X 150mm

カラムオープン温度：摂氏40度

流量：0.3ml/min

図6上図の分析条件

ネブライザガス：2.5L/min 合成空気（N₂：O₂ 4：1）

図6下図の分析条件

ネブライザガス：2.5L/min（窒素ガス）

雰囲気ガス：1L/min（合成空気 N₂：O₂ 4：1）

【0026】

図6において横軸は時間軸、縦軸は信号強度を表すものである。図6の上図は比較基準として、ネブライザガスに合成空気のみを用いたものである。これに対し、下図はネブライザガスとして窒素ガスを2.5L流し、雰囲気ガス（バスガス）として合成空気流量を調整しつつ流し、最終的に1Lに設定することにより、イオン化室の窒素ガスと酸素ガスとの組成比を $N_2 : O_2 = 33 : 2$ に最適化したものである。

【0027】

両者における測定開始後3.3分経過時点に生じる信号ピークの高さを比較すると、図から明らかに読み取れるように下図の信号強度（～27500）は上図の信号強度（～7000）より信号強度が3倍強も強くなっていることがわかる。このようにイオン化室内のガス組成比の最適条件を探すことにより、検出信号の信号強度を大幅に増加させることが可能になる。

【0028】

【発明の効果】

以上、説明したように本発明のLC/MSでは、イオン化室のガス組成比調整機構を設けてこれを制御可能としたので、イオン化室ガス組成比の最適化を図ることにより、測定感度を大幅に向上させることができるとともに、分析試料ごとに異なる最適条件の元で測定を行うことが可能となる。

又、検出器からのイオン検出信号に基づいてこれが最大になるように自動制御を行うことにより、最適条件を容易に見出すことができる。

【0029】

さらに、負イオン化モード（特にAPCI法）においては、APCIスプレーの針電極部分に異常放電が発生しやすいが、酸素ガス組成比を最適化することにより、異常放電を抑えることができる。したがって、異常放電を抑えるとともに感度を高くする雰囲気ガス条件を見出すことにより、APCI法での最適条件を設定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の一実施例である液体クロマトグラフ質量分析装置の構成図。

【図 2】

本発明の他の一実施例である液体クロマトグラフ質量分析装置の構成図。

【図 3】

従来からの液体クロマトグラフ質量分析装置の構成図。

【図 4】

イオン化室の部分拡大図。

【図 5】

スプレー（E S I 法）の先端構造を示す図。

【図 6】

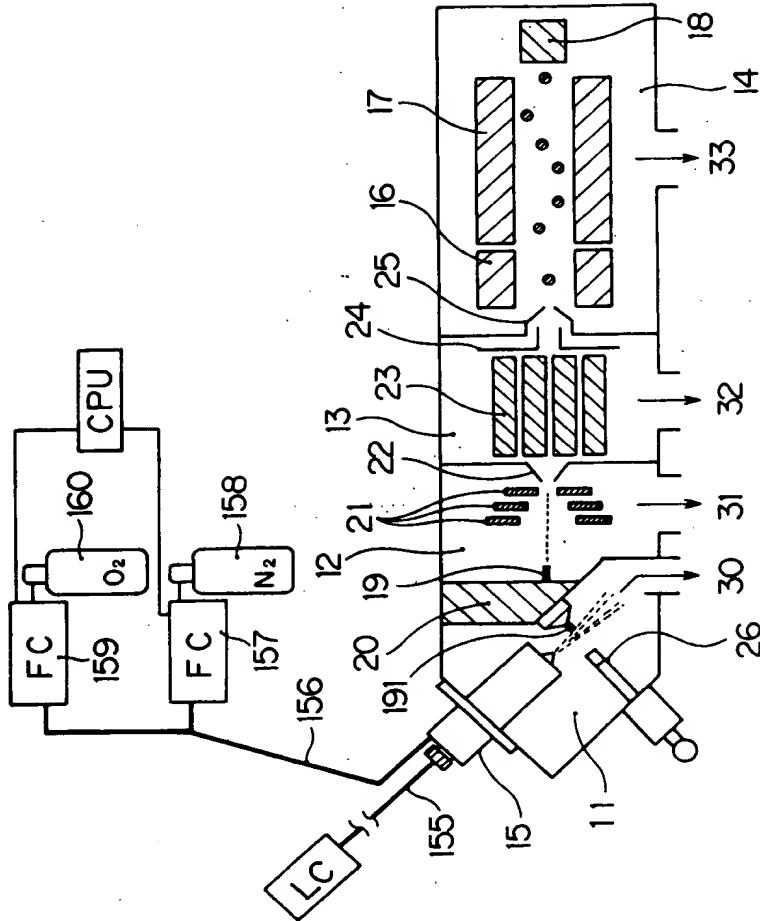
イオン化室の雰囲気組成を変化させた場合の質量クロマトグラフを示す図。

【符号の説明】

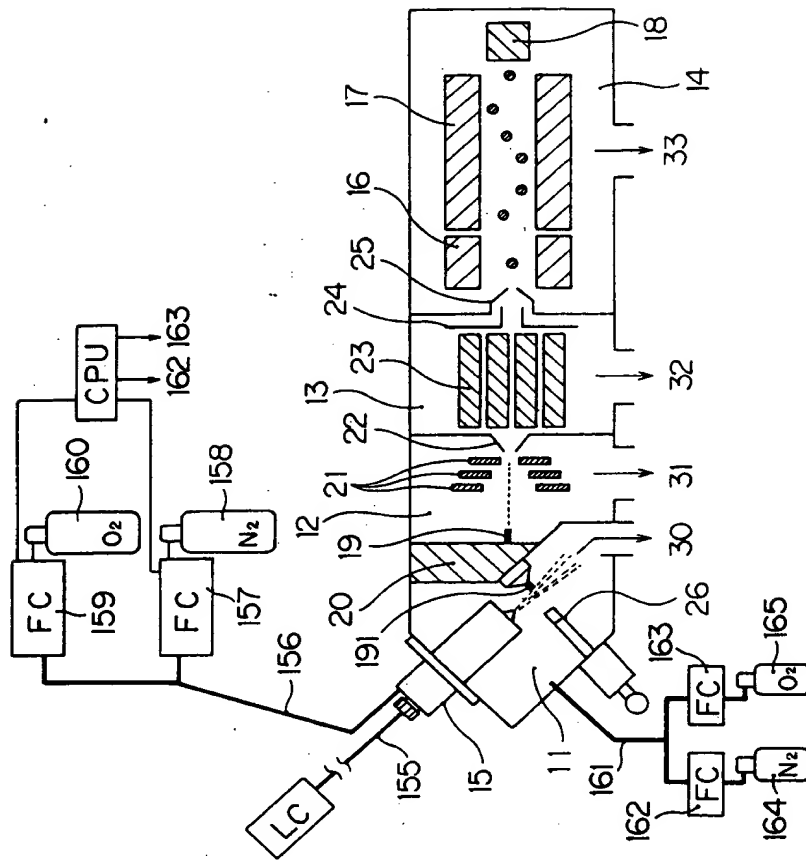
- 1 1 : イオン化室
- 1 4 : 質量分析室
- 1 5 : スプレー
- 1 8 : 検出器
- 1 9 : 脱溶媒管
- 1 5 5 : 試料を供給するための流路
- 1 5 6 : ネブライズガスを供給するための流路
- 1 5 7、1 6 2 : 窒素ガス質量流量計
- 1 5 8、1 6 4 : 窒素ポンペ
- 1 5 9、1 6 3 : 酸素ガス質量流量計
- 1 6 0、1 6 5 : 酸素ポンペ
- 1 6 1 : 雰囲気ガスを供給するための流路

【書類名】 図面

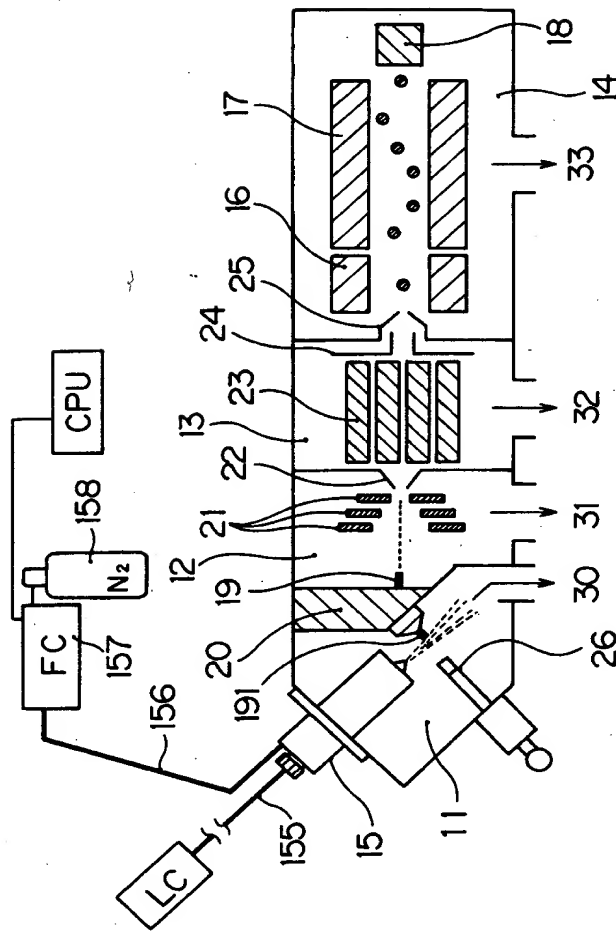
【図 1】



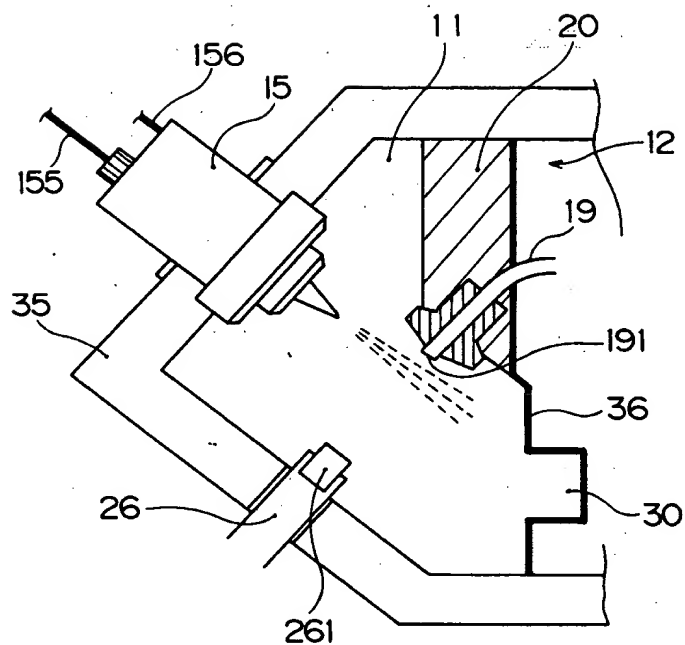
【図 2】



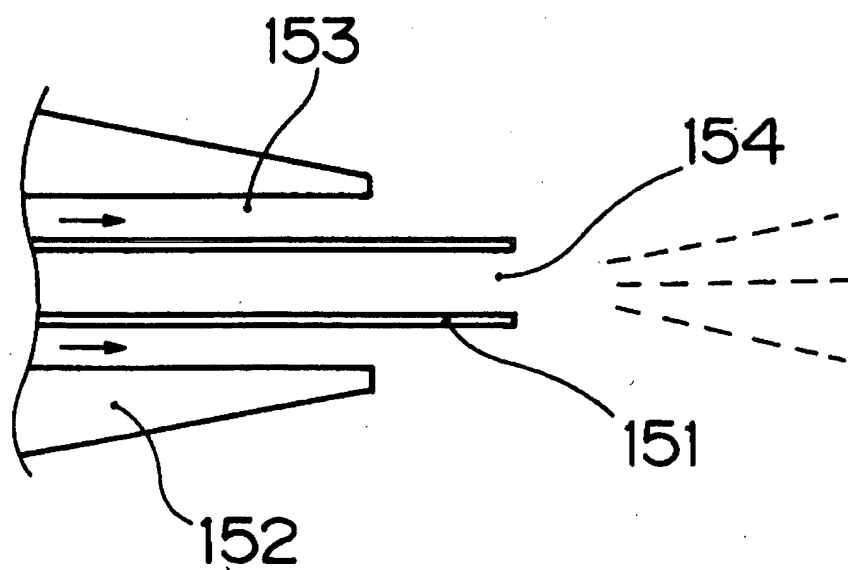
【図 3】



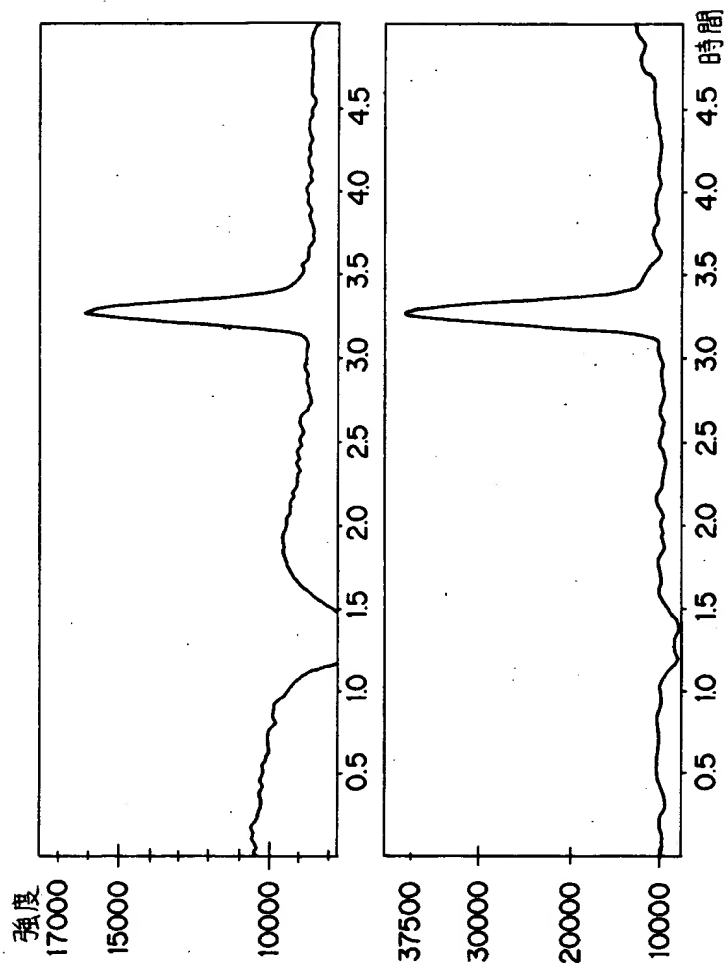
【図4】



【図5】



【図6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

試料量や印加電圧以外の従来用いなかった新たなパラメータを調整することにより、信号強度を強くして分析感度の向上を図るようにした液体クロマトグラフ質量分析装置を提供する。

【解決手段】

LC部から供給される液体試料をイオン化室11内でスプレー15により霧化し、生成された霧状試料に高電圧を印加することにより、この試料をイオン化して質量分析室14に導入する液体クロマトグラフ質量分析装置において、イオン化室11には窒素ガス158と酸素ガス160との供給流路156が接続され、イオン化室11における窒素ガスと酸素ガスとの組成比を調整するための調整機構157、159を備え、最適なガス組成比にてイオン化を行う。

【選択図】 図1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001993]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地
氏 名 株式会社島津製作所